Nota Técnica 63032

Data de conclusão: 03/02/2022 14:08:58

Paciente

Idade: 57 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 63032

CID: E11.7 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações múltiplas

Diagnóstico: Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações múltiplas, H36.0
Retinopatia diabética

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: BENZOATO DE ALOGLIPTINA

Via de administração: VO

Posologia: benzoato de alogliptina 25 mg, uso contínuo, tomar 01 comprimido de manhã

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BENZOATO DE ALOGLIPTINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Para o tratamento do DM2, o SUS também disponibiliza os seguintes medicamentos: metformina, glibenclamida, gliclazida, insulina NPH e insulina regular [\(8\)](#).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BENZOATO DE ALOGLIPTINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 149,49

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BENZOATO DE ALOGLIPTINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BENZOATO DE ALOGLIPTINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A alogliptina é um antidiabético oral que atua inibindo a enzima DPP-4, sendo a mais seletiva para esta enzima dentre as medicações da mesma classe (9). Essa inibição da DPP-4 reduz a degradação do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1), ocasionando em maiores taxas de GLP-1 no organismo e resultando em otimização das ações deste peptídeo: aumento de liberação de insulina, redução de velocidade de esvaziamento gástrico e inibição de secreção de glucagon (10).

A alogliptina pode ser utilizada em monoterapia ou como terapia combinada, associada a outros antidiabéticos orais e também em associação à insulina (11-13). Em monoterapia, estima-se que o uso de alogliptina reduza níveis de HbA1c em aproximadamente 0,7%. Em relação à terapia combinada, estudos demonstraram reduções na HbA1c de 1,5% quando em associação à metformina, de 0,8% quando em associação com sulfonilureia, de 0,9% em associação a tiazolidinonas, 0,6% quando combinada com inibidores do SGLT2 (14-17). Essas reduções de HbA1c foram observadas em comparação com placebo.

O estudo EXAMINE foi um grande ensaio clínico, randomizado, multicêntrico, placebo controlado, que buscou avaliar a segurança da alogliptina a nível cardiovascular. Foi conduzido como estudo de não inferioridade comparando alogliptina vs. placebo, tendo como desfecho primário a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (MACE) em pacientes DM2 de alto risco cardiovascular (18). Este estudo incluiu 5.380 pacientes que já estavam em uso de algum antidiabético, que haviam apresentado evento de síndrome coronariana aguda nos últimos 90 dias e que tinham níveis de HbA1c entre 6,5% e 11%. Esses indivíduos foram randomizados para receber alogliptina ou placebo, realizando acompanhamento por aproximadamente 17 meses. Ao final do estudo a alogliptina se mostrou não inferior ao placebo em relação ao desfecho MACE. Cabe ressaltar que este estudo foi desenhado para avaliar a segurança cardiovascular da alogliptina (estudo de não inferioridade) e que o braço de comparação não era constituído de medicamento ativo e sim de placebo. Estas duas limitações são importantes e não permitem inferir que a alogliptina é superior a outros medicamentos para tratamento do DM2.

Metanálise de Berhan et al. demonstrou que a proporção de pacientes que experienciaram eventos adversos com uso de alogliptina não diferiu dos grupos controles (19). Conforme achados de Prato et al., apenas 8% dos pacientes apresentaram efeitos adversos importantes o suficiente para interromper o uso desta medicação, sendo nasofaringite, cefaléia, infecção respiratória e diarreia os efeitos adversos mais comuns (20).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora do controle glicêmico, avaliado pela diminuição dos níveis séricos de HbA1c.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: BENZOATO DE ALOGLIPTINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há evidências de benefício sobre complicações crônicas do DM2 com o uso de alogliptina em comparação com outros fármacos disponíveis para tratamento desta condição. O maior estudo que avaliou o uso de alogliptina foi desenhado para avaliar segurança cardiovascular do medicamento (estudo de não-inferioridade) e não apontou para benefícios em termos de eventos cardiovasculares, em comparação com o placebo

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. [Weinert LS, Leitão CB, Schmidt MI, Schaan B. Diabetes Mellito: Diagnóstico e Tratamento. In: Duncan BD, Schmidt MI, Giugliani ERJ, Duncan MS, Giugliani C. Medicina ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências. 8 setembro 2015. p. 905–19.](#)

2. Malta DC, Duncan BD, Schmidt MI, Machado IE, Silva AG, Bernal RTI et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. Rev. bras. epidemiol 2019, 22 (Suppl 2):E190006.SUPL.2. Disponível em

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2019000300408

3. [American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care. 2019 Jan 1;42\(Supplement 1\):S61–70.](#)

4. [Sanghani NB, Parchwani DN, Palandurkar KM, Shah AM, Dhanani JV. Impact of lifestyle modification on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Indian J Endocrinol Metab. 2013 Nov;17\(6\):1030–9.](#)

5. [Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. Diabetes Care. 1994 Jan;17\(1\):30–6.](#)

6. [Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 - 2020. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf](#)

7. [American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. 2020 Jan;43\(Suppl 1\):S98–110.](#)

8. BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_PCDT_Diabetes_Melito_Tipo_2_CP_33_2020.pdf

9. [Feng J, Zhang Z, Wallace MB, Stafford JA, Kaldor SW, Kassel DB, et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. J Med Chem. 2007 May 17;50\(10\):2297–300.](#)

10. [Shah M, Vella A. Effects of GLP-1 on appetite and weight \[Internet\]. Vol. 15, Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2014. p. 181–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s11154-014-9289-5](#)

11. [Kaku K, Mori M, Kanoo T, Katou M, Seino Y. Efficacy and safety of alogliptin added to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 12-week, placebo-controlled trial followed by an open-label, long-term extension phase \[Internet\]. Vol. 15, Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2014. p. 2121–30. Available from: http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2014.956722](#)

12. [Seino Y, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin added to sulfonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study. J Diabetes Investig \[Internet\]. 2012 Dec 20 \[cited 2020 Sep 2\];3\(6\). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24843617/>](#)
13. [Seino Y, Miyata Y, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin added to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study \[Internet\]. Vol. 14, Diabetes, Obesity and Metabolism. 2012. p. 927–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01620.x>](#)
14. [Ji L, Li L, Kuang J, Yang T, Kim D-J, Kadir AA, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy, alogliptin plus metformin, in Asian patients with type 2 diabetes: A phase 3 trial \[Internet\]. Vol. 19, Diabetes, Obesity and Metabolism. 2017. p. 754–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12875>](#)
15. [Min SH, Yoon J-H, Moon SJ, Hahn S, Cho YM. Combination of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis. Sci Rep. 2018 Mar 13;8\(1\):4466.](#)
16. [Kaku K, Itayasu T, Hiroi S, Hirayama M, Seino Y. Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study \[Internet\]. Vol. 13, Diabetes, Obesity and Metabolism. 2011. p. 1028–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01460.x>](#)
17. [White WB, Heller SR, Cannon CP, Howitt H, Khunti K, Bergenstal RM. Alogliptin in Patients with Type 2 Diabetes Receiving Metformin and Sulfonylurea Therapies in the EXAMINE Trial. Am J Med \[Internet\]. 2018 Jul \[cited 2020 Sep 2\];131\(7\). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29581078/>](#)
18. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1327-35.
19. [Berhan A, Berhan Y. Efficacy of alogliptin in type 2 diabetes treatment: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. BMC Endocr Disord. 2013 Mar 1;13:9.](#)
20. [Prato SD, Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study \[Internet\]. Vol. 16, Diabetes, Obesity and Metabolism. 2014. p. 1239–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12377>](#)
21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). [Alogliptin \[Internet\]. 2014. Available from: <https://www.cadth.ca/alogliptin-nesina-type-2-diabetes-mellitus>](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de diabetes melito tipo 2 (DM2), complicada com retinopatia diabética. A paciente vem em tratamento do DM2 com metformina e glibenclamida. Porém, segundo laudo médico, com estes medicamentos não houve controle glicêmico. Neste contexto é pleiteado o tratamento com alogliptina.

O DM2 é uma doença crônica que se caracteriza por um estado de resistência insulínica associado à deficiência relativa de insulina, acarretando em hiperglicemia. Seu diagnóstico pode ser feito através de aferição de glicemia de jejum (≥ 126 mg/dL), hemoglobina glicada ($\geq 6,5\%$), teste de tolerância oral à glicose (≥ 200 mg/dL) ou de dosagem de glicose plasmática aleatória (≥ 200 mg/dL) associada a sintomas específicos (1). Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, estima-se que a prevalência de diabetes melito, no Brasil, seja de 8,4% (2). As complicações deste estado hiperglicêmico envolvem danos micro (neuropatia, nefropatia, retinopatia) e macrovasculares (doença coronariana, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica), podendo levar à perda visual, à doença renal crônica e a amputações (1). O objetivo do tratamento do DM2 é minimizar os eventos de hiperglicemia, com a finalidade de reduzir a instalação destas complicações crônicas. A monitorização do tratamento é realizada pela dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c), que guarda correlação com a média de glicemia dos últimos 3 meses. De forma geral, a meta do tratamento é atingir níveis de HbA1c próximos de 7%, podendo esse alvo variar conforme idade, risco de hipoglicemia e complicações crônicas já estabelecidas (3).

O tratamento do DM2 envolve abordagem multidisciplinar pela necessidade de instituição de terapia medicamentosa, de acompanhamento nutricional e realização de práticas de atividade física. A prática regular de atividade física e a rotina de uma dieta bem equilibrada são capazes de gerar impacto nos níveis glicêmicos de forma muito similar à algumas terapêuticas farmacológicas isoladamente, sendo cruciais no tratamento (4,5). Sobre o manejo medicamentoso, existem diversas classes de fármacos disponíveis. A metformina é o fármaco preferencial para manejo inicial e deve ser sempre mantido, a não ser que haja alguma contraindicação formal ao seu uso. Outros antidiabéticos podem ser associados ao esquema de tratamento, se existência de complicações ou risco do seu desenvolvimento. O uso de insulina deve ser considerado quando existirem sintomas catabólicos ou níveis elevados de HbA1c ($>10\%$) (6,7).